Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. med. A. Werthemann)
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. S. Scheidegger

Kombinierte Entwicklungsstörungen des Urogenitalsystems und des Zentralnervensystems

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung
der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
MARIE-CLAIRE MARTINOLI-KATZ
von Bußwil (Kt. Bern)

Juris Druck + Verlag Zürich
1967

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. med. A. Werthemann)
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. S. Scheidegger

Kombinierte Entwicklungsstörungen des Urogenitalsystems und des Zentralnervensystems

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung
der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
MARIE-CLAIRE MARTINOLI-KATZ
von Bußwil (Kt. Bern)

Juris Druck + Verlag Zürich
1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel
genehmigt auf Antrag von Prof. S. Scheidegger
Tag der Promotion: 29. Mai 1967

EINLEITUNG

Die Teratologie muß aus Tierexperimenten versuchen Rückschlüsse auf die Verhältnisse beim Menschen zu ziehen. Es bleibt das Studium der Mißbildungen ein wichtiges Gebiet der Pathologie. Willis formuliert kurz: «Jede Mißbildung ist das Resultat eines Experimentes der Natur.»

Aus Fehlentwicklungen kann man die normale Entwicklung des Menschen studieren, umgekehrt hilft uns auch die Embryologie, Entwicklungsstörungen verständlich zu machen.

Es sollen im Folgenden, mit Nierenmißbildungen vergesellschaftete Fehlentwicklungen anderer Organe untersucht und besprochen werden.

Acht Nierenmißbildungen, verbunden mit anderen Entwicklungsstörungen, so des Nervensystems, der Genitalorgane, des Verdauungs- und Respirationstraktes und des Skelettsystems, wurden untersucht.

Die Beobachtungen wurden tabellarisch zusammengestellt. Die Mißbildungen sind nach Organsystemen geordnet worden.

Fall 1

Fall 2

Fall 3

Fall 4

Fall 5

Fall 6

Fall 7

Fall 8

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546021_0133

BESPRECHUNG DER TABELLE

HARNAPPARAT

Die Nierenentwicklung, mit ihren komplizierten Umbildungs- und Rückbildungsvorgängen der komplexen Organe wie Pro-, Meso-, und Metanephros, samt ihren Ausführungsgängen, kann die Empfindlichkeit dieser Strukturen auf intrauterine Reize erklären und somit die große Häufigkeit der Nierenmißbildungen verständlich machen.

Nach *Stowens* machen die Fehlbildungen der Urogenitalorgane 30 Prozent aller Mißbildungen aus und 10 Prozent aller Menschen sind von irgendeiner Urogenitalmißbildung betroffen.

In der eigenen Untersuchung konnten drei Kategorien von Fehlbildungen der Nieren gefunden werden.

a) Agenesie
b) Cystenniere
c) Hufeisenniere

a) Agenesie

Es handelt sich bei Fall 1 um ein beidseitiges totales Fehlen der Nieren und bei Fall 2 um ein einseitiges Fehlen. Zusammen mit der Agenesie, fehlen die Ureteren und Nierengefäße. Die Harnblase ist klein und dreieckförmig.

Die Häufigkeit dieser Fehlbildung wird von *Potter* als 20:5000 Sektionen von Foeten angegeben, oder 0,3 Prozent der Geburten. Es wird häufig hervorgehoben, daß diese schwere Fehlentwicklung meist nicht allein auftrete. Sie wird in Kombination mit Entwicklungsstörungen der unteren Extremitäten beschrieben, so bei sirenioden Mißbildungen nach *Kempf*, oder nach *Potter* in Zusammenhang mit Genitalmißbildungen, zum Beispiel bei fehlender Vagina und Uterus. *Braun und Gross* fanden sie in Verbindung mit Anal-

atresie und auch mit Fehlentwicklungen des Nervensystems. *Potter* beschrieb 1946 ein Syndrom, gekennzeichnet durch Nierenmangel, Lungenhypoplasie, Klumpfüße, Darmmißbildungen und eine typische Gesichtsveränderung. Oft kann schon bei der Geburt eine Diagnose gestellt werden.

Bei unserem ersten Fall handelt es sich um einen Zwilling, der andere soll angeblich gesund sein.

In einer Arbeit von *Macht* wird die gleiche Beobachtung angegeben. Der Autor betrachtet die Verschiedenheit beider Zwillinge als Beweis gegen eine genetische Ätiologie der Nierenagenesie, wie sie von *Madisson* vertreten wird. Zwillinge besitzen jedoch nicht unbedingt die gleiche Erbmasse. Anderseits kann man die gleichen Argumente auf exogene Ursachen übertragen.

Wir wollen nun versuchen, bei dieser Mißbildungsform, anhand der Angaben aus der normalen Embryologie, den Zeitpunkt der Entstehung und den Entstehungsmechanismus der Störung zu determinieren.

Die wichtigen Vorgänge der Nierenentwicklung spielen sich zwischen der 5. und 8. Woche ab. Beim Embryo von 5 mm ist der Mesonephros schon in Rückbildung begriffen, sein Ausführungsgang, der Wolff'sche Gang, zeigt am distalen Ende eine Aussprossung: die Ureterknospe. Diese wächst nach rostral in Richtung des Metanephros und regt in diesem die Ausreifung der Nephrone an *(Stowens, Clathworthy* and *Anderson)*. Störungen, welche zur Agenesie führen, wie ein Ausbleiben oder Stillstehen des Ureterwachstums, gehören in diese Entwicklungszeit. Ob die Störung nur den Ureter betroffen hat oder den Wolff'schen Gang noch dazu, kann man feststellen am Fehlen oder Vorhandensein der genitalen Abkömmlinge des Wolff'schen Ganges: Nebenhodenkanälchen und Ductus deferens beim männlichen Geschlecht, Epoophoron beim weiblichen. Bei Fall 2 konnte letzteres histologisch nachgewiesen werden. Wir können also sagen, daß die Störung nur im Bereich der Ureterknospe stattgefunden hat.

b) Cystenniere

Zu dieser Gruppe gehören die Fälle 3, 4 und 5. Die Cystennieren stellen nicht ein einheitliches Kapitel dar. Es bestehen verschiedene

Einteilungen nach makroskopischen und mikroskopischen Gesichtspunkten.

Osathanondh und *Potter* unterscheiden auf Grund der Histologie eine Form, wo nebeneinander normales Gewebe und Cysten vorkommen, anderseits auch eine Form, die angeboren ist und die meistens letal verläuft. Die Letztere zeigt eine starke Vermehrung des interstitiellen Gewebes.

Nach makroskopischen Gesichtspunkten unterscheidet *Dalgaard* große und kleine Cystennieren, die ersteren sind rezessiv vererbbar, die zweiten ohne bekannte Vererbung.

Fall 3 weist mittelgroße Nieren auf, wobei eine klein geblieben ist. Histologisch kommt es zu sehr tiefgreifenden Störungen (s. Abb. 3). Man findet nur selten Glomeruli und Tubuli. Mehrheitlich bestehen die Organe aus Cysten, umgeben von einem gefäßreichen Fasergewebe. Man führt die Bezeichnungen polycystisches Nierenrudiment oder rudimentäre Cystenniere an. Sie könnte wohl der zweiten Form von *Potter* entsprechen, mit vermehrtem interstitiellem Gewebe. Die folgenden zwei Fälle zeigen große Nieren, welche jedoch gleichfalls kein normales Gewebe aufweisen.

Das Zusammentreffen von Cystennieren mit verschiedenen anderen Mißbildungen wird in der Literatur oft erwähnt, besonders im Bereich des Nervensystems.

Luyken fand auf 74 Fälle nur 5, wobei Cystennieren als einzige Mißbildung vorlagen.

Der Fall 4 zeigt das Bild der Dysencephalia splanchnocystica dysphalangica von *Gruber*, zu diesem Syndrom gehören Cystennieren, Cystenleber, Schädel- oder Nervensystemmißbildungen und Polydactylie. Ähnliche Fälle sind von *Dunger* und von *Gussmano* beschrieben worden.

Zur Erklärung dieser häufigen Fehlbildung wurden verschiedene Theorien aufgestellt. Von entzündlicher und dann neoplastischer Genese ist man schließlich auf die entwicklungsbedingte Entstehung übergegangen, und nimmt heute an, daß ihr eine Störung im Zusammenschluß der aus Ureter stammenden Sammelrohre mit den aus Metanephros stammenden Nephrone zugrunde liege. Das Zusammentreffen findet nach *Ingalls* und *Prindle* um die 7. bis 8. Woche statt, bei etwa 16 mm. Die Glomeruli erscheinen nach *Clathworthy*

und *Anderson* in der 10. Woche, funktionstüchtig werden die Nephrone um die 13. bis 14. Woche *(Osathanondh* und *Potter).*

c) Hufeisenniere

Unsere drei weiteren Beobachtungen: 6, 7 und 8, zeigen die häufigste Formabweichung der Niere: die Hufeisenniere. Bei Fall 7 liegt sie zudem im kleinen Becken.

Diese Fehlentwicklung ist harmloser Art, sie ist mit dem Leben vereinbar und wird oft nur als Zufallsbefund entdeckt. Angaben über kombinierte Mißbildungen bei Hufeisenniere sind bekannt.

Zondek findet am häufigsten Mißbildungen des Nervensystems wie Spina bifida und Skelettanomalien wie Poly- und Syndactylie. Gesamthaft gibt er bei 50 Prozent der Hufeisennieren andere Mißbildungen an. Auf die vor dem 10. Altersjahr verstorbenen Kinder bezogen, findet man sogar 78 Prozent. *Roberts* gibt bei 6,4 Prozent der Spina-bifida-Fälle Hufeisennieren an.

Über ihre Genese weiß man, daß die Nierenanlagen ursprünglich im kleinen Becken liegen, beide Seiten nah aneinander. Es folgen im 3. Monat Wachstumsverschiebungen, die einem cranialen Fortschreiten entsprechen. Auch weichen die beiden Organe auseinander und liegen definitiv viel mehr seitlich, wie *Ingalls* und *Prindle* es beschrieben haben.

Stowens sieht die Störung viel tiefgreifender und früher in der Ausbildung nur *einer* Urogenitalleiste. Gegen diese Auffassung spricht aber das Vorhandensein von zwei Ureteren, sowie die Form der Hufeisenniere, welche das paarige Organ noch erkennen läßt. Es ist eine Verschmelzung zweier Organe anzunehmen.

GENITALORGANE

Es ist auffallend, daß in unserem Material die Genitalorgane, im Gegensatz zu den meisten Mitteilungen, nur geringgradig und selten verändert sind.

Zweimal fanden sich ein Kryptorchimus (Fälle 1 und 4), je zweimal ein hypoplastisches Ovar und eine Phimose. Einzig der Fall 3 zeigt eine tiefgreifendere Fehlentwicklung in Form von Verdoppelung von Uterus und Vagina, verbunden mit teilweiser Vaginalatresie und Aplasie des äußeren Genitale.

Allgemein bekannt sind gemeinsame Anomalien, die die Nieren einerseits und die Genitalien anderseits betreffen. Die Arbeiten von *Gruber*, *Dieckmann*, *Kempf* sollen in diesem Zusammenhang erwähnt werden. Die zusammengehörige Ontogenese dieser Organsysteme erklärt an und für sich zahlreiche Kombinationsmöglichkeiten von Fehlentwicklungen.

Geschlechtsorgane und Harnapparat haben ihren gemeinsamen Ursprung in der Urogenitalleiste, einer Verdickung des Coelomepithels. Wie schon im Kapitel über die Nieren besprochen wurde, werden auch Teile der Nierenanlage, wie Pro- und Mesonephros, in die Bildung der Genitalorgane einbezogen.

Die in unserem Falle interessante Störung der Verschmelzung der beiden Müller'schen Gänge spielt sich etwas später ab als die Nierenentwicklung, nämlich im 3. bis 4. Monat, bei 50 bis 60 mm Länge des Embryo, wie es von *Willis* und von *Stark* angegeben wird. Die Differenzierung des äußeren Genitale beginnt schon um die 4. Woche oder bei 10 mm Länge.

Fall 2 zeigt einen interessanten Zusammenhang zwischen Niere und Genitalmißbildung (s. Abb. 2). Wir finden an der Stelle der fehlenden Niere ein hypoplastisches Ovarium, das nicht ins kleine Becken descendiert ist. Die Tube reicht vom normalen Uterus nach oben und zeigt am Ende eine Verdickung, die sich als Ovarium erweist. Die andere Seite zeigt völlig normale Verhältnisse. Man könnte da lokale Faktoren zu einer Erklärung herbeiziehen und annehmen, daß normalerweise die Niere das Ovarium in das kleine Becken verdrängt. In Abwesenheit einer Niere wären die Platzverhältnisse so, daß keine Verschiebung der Adnexe zustande kommt. Man beobachtet auch, daß die Nebennieren bei Nierenmangel nicht ihre übliche Gestalt annehmen, sondern groß und flach werden, und der Form einer Niere ähneln.

GESICHT

Dieser Körperteil, obwohl er kein einheitliches Organsystem darstellt, verdient besondere Aufmerksamkeit, seit *Potter* 1946 auf eine typische Gesichtsveränderung bei Nierenmangel hingewiesen hat. Gesamthaft fiel ihr ein greisenhafter Gesichtsausdruck auf, hervorgerufen durch einen verbreiterten Augenabstand, eine stark ausgeprägte Falte, welche vom inneren Augenkanthus nach unten verläuft, ein fliehendes Kinn und tiefsitzende, grobmodellierte Ohrmuscheln.

Später wurde von *Potter*, von *Braun*, *Gross* und *Kaltenbäck* festgestellt, daß diese Veränderung auch zusammen mit anderen Nierenfehlentwicklungen auftritt, so bei Cystennieren und bei Hufeisennieren.

Anderseits aber wurde die Veränderung von *Bain* und *Scott* nicht immer konstant vorgefunden, im Gegensatz zu *Potters* Angaben. Sie kann fehlen oder nur durch ein Teilsymptom vorhanden sein. *Hilson* untersuchte 23 Fälle mit Urogenitalmißbildungen und fand, daß große, grobdifferenzierte Ohrmuscheln für das Vorhandensein von Urogenitalmißbildungen typisch seien.

Wir haben in unserem Material nach den Merkmalen der «Potterfacies» gesucht, konnten sie aber in der typischen Form nicht finden. Es fallen aber gewisse Veränderungen auf, welche in diesen Formenkreis gehören. Die tiefsitzenden plumpen Ohrmuscheln von Fall 3 und 4, die Falten unter den Augen sowie die breite Nasenwurzel bei Fall 4, deuten in diese Richtung.

An weiteren Veränderungen liegen bei uns am Auge vor: Katarakt, Corneatrübungen, Microphthalmie.

Potter glaubte, daß die Gesichtsanomalien in Zusammenhang mit einer gestörten Nierenfunktion stehen würden. Die Untersuchungen von *Davidson* und *Ross* haben jedoch gezeigt, daß auch bei totalem Nierenmangel, keine metabolischen Veränderungen im Sinne einer Niereninsuffizienz nachzuweisen sind.

Die Entwicklungsgeschichte des Gesichtes ist eine komplizierte. Es bestehen Zusammenhänge mit der Gehirnentwicklung. *Braun* und *Gross* zählen den Hypertelorismus zu den Dysraphien und weisen ganz allgemein auf die enge Relation zwischen Entwicklung des Mittelgesichts und des vorderen Neuroporus hin.

Nach den Angaben von *Sylvester* und *Hughes* bildet sich die Ohrmuschel ab 6. Woche aus. Das ganze Gesicht ist um die 7. Woche in Formation begriffen *(Ashley* und *Mostofi).*

Microphthalmie und Katarakt sind von der Rubeolenembryopathie bekannt, in diesen Fällen liegt die Schädigung zwischen 6. und 12. Woche.

NERVENSYSTEM

Die Mißbildungen des Nervensystems, wie diejenigen der Nieren, gehören zu den am häufigsten auftretenden Entwicklungsstörungen. Die Mitbeteiligung des Nervensystems ist in unserem Material eine auffallend starke.

Zwei schwere Veränderungen treten gehäuft auf: fünfmal Hydrocephalus bei den Fällen 2, 5, 6, 7, 8, viermal dorsale Spaltbildungen mit Encephalo- oder Myelocele: Fälle 2, 4, 5, 8. Dazu kommen dreimal Fehlentwicklungen des Kleinhirns, bei den Fällen 1, 3, 5, und dreimal eine hochgradige Großhirnatrophie: Fälle 4, 7, 8. Zweimal fanden wir einen unvollständigen Balkenmangel: Fälle 5 und 8.

Als häufigste Ursache für den congenitalen *Hydrocephalus* geben *Russel* sowie auch *Willis* Fehlentwicklungen an. Meist sind es Engen oder Verschlüsse an den kritischen Stellen der Liquorzirkulation: Aquaeductus, Foramina des 4. Ventrikels, Foramen Monroi.

In keinem unserer Fälle wurde eine Behinderung des Liquorflusses festgestellt. Bei Fall 5 findet man Ependymcysten, die zu einer Obstruktion führen können. In einem Fall mußte das Gehirn, zur Ermöglichung der Geburt, zerstört werden. In den drei anderen Fällen besteht jedesmal eine hochgradige Hypoplasie des Hirnparenchyms. Sie kann Folge des Überdruckes, aber eventuell auch Ursache eines Hydrocephalus e vacuo sein, entstanden aus dem Mißverhältnis zwischen Schädelraum und Inhalt.

Der Ausgangspunkt der Störung ist also schwierig festzustellen, daraus ergibt sich, daß man den Zeitpunkt der Entstehung nicht genau angeben kann.

Da die meisten unserer Fälle durch tiefgreifende Veränderungen des Groß- und Kleinhirns begleitet sind, und lokale entzündliche

Prozesse auszuschließen sind, muß eine früh in der Gehirnentwicklung eingreifende Störung angenommen werden. Wir wissen, daß die Liquorproduktion wahrscheinlich im 2. Monat beginnt und daß, nach den Angaben von *Willis*, eine Art physiologischen Hydrocephalus mit weiten Liquorräumen besteht.

Der Hydrocephalus gehört auch zu den gehäuft auftretenden Mißbildungen nach Röntgenbestrahlung des Uterus, wenn die Bestrahlung in den drei ersten Monaten der Schwangerschaft vorgenommen wurde.

Auf diese wenige Anhaltspunkte gestützt, nehmen wir an, daß der Hydrocephalus durch tiefgreifende, mehr oder weniger diffuse, Störungen in der Gehirnentwicklung in den 2. und 3. Monaten zustande kommt.

Trotz mehrmaligem Zusammentreffen von Hydrocephalus und Myelocelen, wurde nie ein Arnold-Chiari-Syndrom beobachtet.

In den Fällen 5 und 8 kommt auch die interessante und nicht so seltene Veränderung des *Balkenmangels* vor. Sie besteht bei uns in einem teilweisen Fehlen des Balkens: nur der rostrale Anteil wurde ausgebildet. Diese Mißbildung des Balkens ist verbunden mit einem Fehlen des Septum pellucidum. Es werden verschiedene Formen des Balkenmangels unterschieden: die frühembryonale Mißbildung, bei der die entsprechenden Bahnen vorhanden sind, aber nicht zur anderen Seite kreuzen, und eine Form mit Fehlen der Bahnen des Corpus callosum, die meist durch einen neoplastischen Prozess, wie zum Beispiel durch ein Lipom, zerstört werden *(Marburg)*. Nur die erste Form kann man zu den Entwicklungsstörungen zählen. Zu diesen gehören auch die von uns vorgefundenen Veränderungen.

Die Entwicklung der Kommissurenplatte und ihr Hineinwachsen zwischen die Hippocampusformationen, welches zur Bildung des Balkens führt, wird von *Kirschbaum* oder *Blackwood et al.* in den 3. Monat verlegt. *Marburg* hingegen, glaubt, daß die Störung früher einsetzt, um den 1. Monat herum. Die Kommissurenplatte ist als solche schon von der 3. Woche an vorhanden. Man hat bei gewissen Tieren (Mäusen) ein familiäres Auftreten des Balkenmangels beobachtet. Bei Menschen wird dies nur vereinzelt beschrieben, durch *Naiman* und *Frazer*, *Ziegler*, *Braun* und *Gross*. Nach *Kirschbaum* ist dies für den Menschen eher unwahrscheinlich.

Das Kleinhirn ist auch mehrmals von Fehlbildungen betroffen: Wurm, Rinde, Nucleus dentatus, fehlen oder sind mangelhaft ausgebildet. Auch da muß man eine frühzeitig eingetretene Störung annehmen. Das Kleinhirn trennt sich in der 4. Woche als Wulst vom Neurolrohr ab und entwickelt seine Strukturen dann im 2. Monat *(Schadé)*.

Dorsale Spaltbildungen finden wir in 4 Fällen, zweimal als Myelomeningocelen, zweimal als Encephalocelen. Die Ätiologie dieser häufigen Störung besteht in einem gestörten Schluß der Neuralplatte zum Neuralrohr. Dies geschieht nach *Willis* sehr früh im Embryonalleben, in der 4. bis 5. Woche. *Patten* beschreibt einen menschlichen Embryo von 8 mm Länge, bei dem eine Myeloschisis vorlag.

Unter dem Begriff der Dysraphie versteht man, nach *Ostertag*, alle Entwicklungsstörungen, die im Offenbleiben embryonaler Spalten bestehen. Die wichtigsten sind die eben besprochenen Encephalo- und Myelocelen. Aber auch andere Mißbildungen im Bereich des Nervensystems werden von *Benda*, *Marburg* als Dysraphien angesehen, wie Anencephalie, Hemicephalie, und für uns interessant, der Balkenmangel.

Daß bei dysraphischen Störungen im Bereich des Nervensystems, auch das Mittelgesicht in Mitleidenschaft gezogen wird, wurde früher schon erwähnt.

SKELETTSYSTEM

Sehr vielgestaltig sind die Fehlbildungen des Skelettsystems. Am Schädel finden wir Verformungen in Zusammenhang mit ausgedehntem Hydrocephalus und in Fall 5 Defekte des Os occipitale und frontale wie sie *Adrian* und *Lichtenberg* bei Nierenmißbildungen angeben.

Wirbelfehlbildungen, die zur Ausbildung einer Scoliose führen, wie sie bei Fall 2 vorliegt, sind wahrscheinlich im 2. Monat entstanden. Zu dieser Zeit wird nach *Schilling* die mesenchymale Anlage der Wirbel durch eine knorpelige ersetzt.

Die weiteren Anomalien betreffen die Extremitäten in Form von Polydactylie, Syndactylie, Klumphände und Klumpfüße. Die Polydactylie wird häufig in Zusammenhang mit Cystennieren aufgezählt, so von *Gruber*, *Luyken*, *Dunger*. In der eigenen Untersuchung trifft sie einmal mit Hufeisennieren und einmal mit Cystennieren zusammen.

Nach *Streeter* zeigen sich die Extremitätenanlagen als Knospen beim Embryo der 4. bis 5. Woche; die Fingerstrahlen sind erkenntlich in der 5. Woche, und die Phalangen differenzieren sich in der 7. Woche. Die Störung in der Fingerzahl muß eingetreten sein, noch bevor die einzelnen Strahlen aufgeteilt sind. Was die Entstehung der Klumpfüße anbelangt, bestehen zwei Möglichkeiten. Es handelt sich um eine echte Mißbildung im Skelett der Extremität, die zur Verformung führt, oder eine Fehlstellung wird dem Glied durch mechanische Einwirkungen in utero gegeben. Die erste Form wird von *Werthemann* als in der 4. bis 5. Woche entstehend angegeben.

Potter gibt in ihren Untersuchungen an, daß gehäuft Klumpfüße vorhanden waren. Auch *Davidson* und *Ross*, oder *Bain* und *Scott* wiesen darauf hin. Diese Autoren sehen die Klumpfüße als mechanisch bedingt an und bringen sie in Zusammenhang mit der in ihrem Material häufig vorkommenden Oligohydramnie. Klumphände kommen selten allein vor, wohl aber in Begleitung eines Radius- oder Ulnadefektes. Die Hand weicht ab auf die Seite auf der die Stütze fehlt: so die radialen Klumphände bei Fall 6 und 7 zusammen mit Radiusdefekt.

VERDAUUNGSORGANE

Veränderungen des Magen-Darm-Apparates kommen in unserer Tabelle auffallend häufig vor: 7 Fälle von 8 weisen eine, meist nur geringe und mit dem Leben durchaus vereinbare, Anomalie auf.

Potter gibt diesbezüglich 60 Prozent Magen-Darm-Anomalien an, in ihrer Aufzählung von 50 Fällen von Nierenagenesie.

Zu den einzelnen Formen ist zu sagen, daß die zweimal vorkommende Analatresie, zur Gruppe der Mißbildungen des caudalen Körperendes gehört wie auch die Extremitätenmißbildungen, Urogenitalmißbildungen, Poly- und Syndactylie.

Die Entstehung geben *Ingalls* und *Prindle* um die 8. Woche an, zu diesem Zeitpunkt findet der Durchbruch der Analmembran statt. Weitere vorliegende Fehlentwicklungen wie Coecum mobile und Coecum-Hochstand entstehen im Verlauf der Darmdrehung um die 6. bis 9. Woche. Eine Oesophagusfistel entsteht durch fehlende Trennung von der Trachea in der 4. bis 5. Woche *(Streeter)*. *Gruenwald* fand diese Anomalie bei einem Embryo von 9 mm (6. Woche).

RESPIRATIONSORGANE

Zum sogenannten Potter-Syndrom der Nierenagenesie gehören auch hypoplastische Lungen. Dadurch, daß bei den meisten Fällen das Lungengewicht bis zur Hälfte des Sollgewichtes erniedrigt ist, erklärt sich die Beobachtung, daß die meisten dieser Neugeborenen nicht an Urämie, sondern an Asphyxie sterben.

Wir haben bei Fall 1 und 3 die Angabe, die Lungen seien klein, was uns doch einen Anhaltspunkt für eine Hypoplasie gibt. In den Fällen 4 und 7 haben wir Gewichtsangaben: bei Fall 4: 15 g bei einem Sollgewicht nach *Potter* von 38 g, Fall 7: 15 g bei einem Sollgewicht von 30 g.

Bei zwei weiteren Fällen bestehen Lungenanomalien in Form von atypischen Lungenlappen, wie sie durch abnorme Teilungen der Bronchien zwischen der 6. und 12. Woche entstehen.

DISCUSSION

Bei der Betrachtung des gesamten Untersuchungsmaterials zeigt sich, daß die vielfachen Kombinationen von Fehlentwicklungen sich auf einige wichtige Organsysteme beschränken.

Fehlbildungen des Harnapparates in 8 Fällen
Fehlbildungen des Nervensystems in 8 Fällen
Fehlbildungen des Skeletts in 7 Fällen
Fehlbildungen des Magen-Darms in 7 Fällen
Fehlbildungen der Lungen in 6 Fällen
Fehlbildungen des Gesichts in 5 Fällen
Fehlbildungen der Genitalorgane in 4 Fällen

Innerhalb dieser Organsysteme finden sich als häufigere Mißbildungen vor allem:

5mal Hydrocephalus
5mal Spina bifida cystica
3mal Kleinhirnmißbildungen
2mal Balkenmangel
3mal Polydactylie, Syndactylie oder fehlende Strahlen
5mal Klumpfuß oder -hand
2mal Analatresie
3mal Coecumanomalie
4mal Lungenhypoplasie
2mal Kryptorchismus

Es ergibt sich gewissermaßen eine Linie: Nervensystem - Skelett - Lungen - Verdauungsapparat - Nieren. Diese Organsysteme gehören zu den am meisten von Fehlentwicklungen betroffenen. Deshalb liest man häufig die Behauptung, gewisse Kombinationen seien nur zufällig gehäuft, weil sie sich aus weitverbreiteten Entwicklungsstörungen zusammensetzen.

Die Mißbildungen in der eigenen Untersuchung gehören zum Teil zu den häufig vorkommenden, wie: Hydrocephalus, Spina bifida, Nierenmißbildungen, zum Teil stellen sie aber auch seltenere dar wir Lungenanomalien, Balkenmangel.

Anderseits kommen häufige, wie die Herzmißbildungen, in unseren Kombinationen nie vor.

Wir haben die Angaben über häufige und nicht häufige Mißbildungen einer Zusammenstellung von 740 Fällen durch *Davidson* und *Ross* entnommen.

In der Literatur über Nierenmißbildungen wird jeweils auf assoziierte Fehlentwicklungen hingewiesen. Die beschriebenen Kombinationen sind vielgestaltig.

Zwei solche Kombinationen sind als besonders typisch in die Literatur eingegangen. Es sind dies die *Dysencephalia splanchnocystica* von *Gruber* und das sogenannte *Potter-Syndrom*. Zu dem von *Gruber* beschriebenen Komplex gehören Cystennieren und cystische Veränderungen von Leber und Pankreas. Dazu kommen Anomalien des Nervensystem sin Form von Myelo- oder Encephalocelen, weiter Schädelanomalien und Polydactylie. Eine eigentliche Illustration dafür ist Fall 4 unserer Tabelle. Auch bei Fall 5 finden wir die Kombination Cystenniere mit Encephalocele. Das Potter-Syndrom ist primär gekennzeichnet durch Nierenagenesie, Lungenhypoplasie, Darmmißbildungen, Klumpfüße und die früher beschriebene Gesichtsveränderung. Später wurden auch Fälle mit anderen Nierenanomalien zu diesem Syndrom gezählt. In der deutschen Literatur wird es manchmals als Dysplasia renofacialis bezeichnet.

Wenn auch in unseren Fällen das Syndrom in seiner typischen Form nicht nachzuweisen ist, so finden wir doch Andeutungen, Teilbilder. Lungenhypoplasie beobachten wir viermal. Darmmißbildungen verschiedener Art finden wir siebenmal, Klumpfüße und Hackenfüße dreimal. Am Gesicht finden wir nie den typischen greisenhaften Ausdruck mit all seinen Merkmalen, aber einzelne Teilsymptome. Die von uns vorgefundenen Mißbildungsassoziationen können wir nicht als ein Syndrom bezeichnen. Sie zeigen aber einen gemeinsamen Rahmen, in dem die schon genannten Organsysteme wie Nervensystem, Nieren, Skelett, Lungen, Magen-Darm, zur Hauptsache von Fehlentwicklungen betroffen werden.

Die Frage: lassen sich Zusammenhänge der multiplen Mißbildungen zueinander erkennen, ist nicht einfach aus dem eigenen Material zu beantworten.

Die fünf theoretischen Möglichkeiten, die wir aufzählen wollen, schließen sich gegenseitig nicht aus. Von Fall zu Fall spielen verschiedene Momente eine Rolle, wie wir es an Hand unserer Beispiele zeigen wollen.

1. Die genetische Korrelation

Die zusammen auftretenden Mißbildungen der verschiedenen Organe werden durch eine einzige genetische Störung verursacht. Diese kann ein Chromosomenüberschuß oder -mangel sein, oder ein pleiotropes Gen.

Gut bekannt sind da der Mongolismus oder das Turner-Syndrom, wo ein überzähliges Chromosom verantwortlich gemacht wird für die multiplen Organentartungen.

In unseren Fällen spielen diese Faktoren keine große Rolle. Bekanntlich treten gewisse Formen von Cystennieren familiär auf. *Hilson* fand Nierenmißbildungen zusammen mit Ohrmuschelanomalien gehäuft in gewissen Familien.

Braun, Gross und *Kaltenbäck* beschreiben zwei Geschwister mit Balkenhypoplasie und Dysplasia renofacialis.

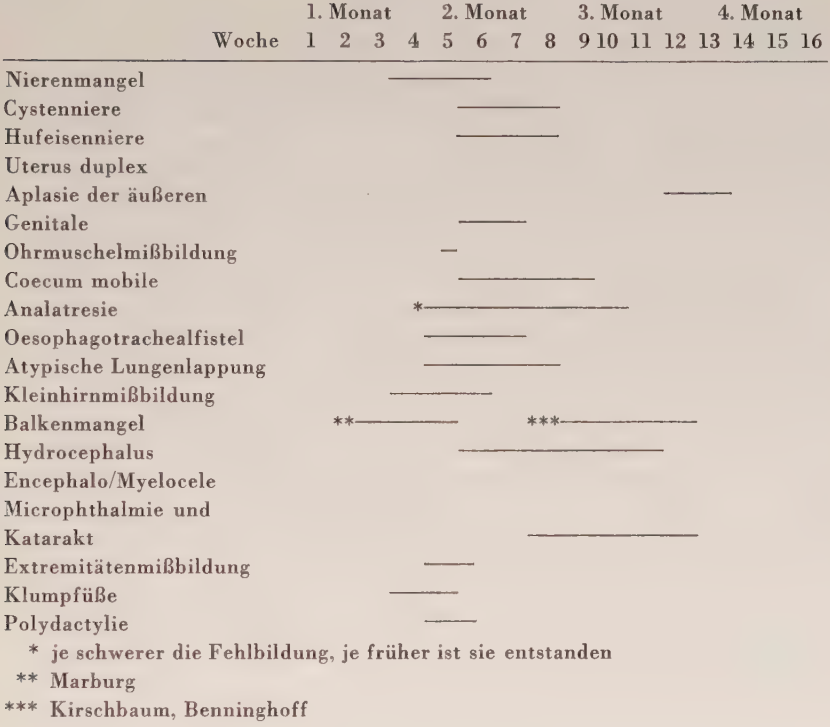
Beim Fall 3 hat es sich um einen Zwilling gehandelt, wobei der andere Zwilling als gesund bezeichnet wurde.

2. Schädigung der Keimblätter vor ihrer Differenzierung

Cameron gibt auf diese Art eine Erklärung des Zusammentreffens von Entwicklungsstörungen des Nervensystems, Wirbelsäule, Rippen und Urogenitaltract. Die gemeinsame Ursache all dieser Symptome ist eine sehr frühe Störung im Bereich des Blastoporus. Tatsächlich liegen in frühen Stadien des Embryos die Anlagen für Chorda, Neuralleiste und das durch sie induzierte Mesoderm, Ursegment, Ursegmentstiel, Seitenplatten, nah zusammen und können leicht durch einen mechanischen oder anderen Reiz gemeinsam betroffen werden. Aus diesen Anlagen entstehen die Wirbelsäule, die Rippen, das Nervensystem mit Rückenmark, Zentralnervensystem und Augen, dann die Urogenitalleiste mit Nieren, Ureter, Genitalorgane. So können Veränderungen, wie sie beschrieben wurden, erklärt werden.

Tabelle 2:

Tabelle des zeitlichen Auftretens einiger beobachteten Mißbildungen im Embryonalleben



* je schwerer die Fehlbildung, je früher ist sie entstanden

** Marburg

*** Kirschbaum, Benninghoff

3. Schädigung der in Differenzierung begriffenen Anlagen

Aus Experimenten weiß man, daß Mißbildungen durch einen Mechanismus mit Entwicklungshemmung oder Stillstand hervorgerufen werden. Alle verschiedenen exogenen Noxen, die bis heute durch ihre teratogenen Eigenschaften bekannt sind, wirken letztendlich auf die gleiche Art. Das wichtige Moment ist der Zeitpunkt der Einwirkung. Man weiß, daß Strukturen, die in starker Entwicklung begriffen sind, besonders empfindlich sind.

Es wurde versucht, für die verschiedenen Organe und die Mißbildungen, die Differenzierungszeit festzustellen (Tabelle 2). Die Zeitangaben haben wir den verschiedensten Arbeiten über Embryologie entnommen. Manchmal kann man den Zeitpunkt ziemlich genau angeben, wie bei Analatresie, Myelocele, manchmal erstreckt sich die empfindliche Phase über längere Zeit wie bei Hydrocephalus.

Im Gesamten sehen wir, daß alle von uns beobachteten Fehlentwicklungen in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten entstehen müssen.

Interessant ist die Tatsache, daß in einem Bereich von drei Wochen der 5., 6. und 7., 14 der 16 aufgezählten Mißbildungen erfaßt werden. Eine Störung, die sich über diese drei Wochen erstreckt hat, oder in dieser Zeit wiederholt zur Einwirkung kam, kann die große Mehrheit der vorgefundenen Mißbildungen ausgelöst haben.

Interessant ist auch die Zusammenstellung in bezug auf die einzelnen Fälle (Tabelle 3).

Wir sehen Fälle, bei denen eine Übereinstimmung der Entstehungszeit von einer Woche vorliegt: Fälle 1, 2, 7. Bei anderen Kombinationen haben wir zwei Gipfel. Bei Fall 5 ergibt sich zum Beispiel: 4./5. Woche für die Mißbildungen des Nervensystems (Kleinhirn, Encephalocele), und 8. Woche für Niere und Hydrocephalus. Bei Fall 8: 4./5. Woche für Balkenmangel, Myelocele, Klumpfüße, und 7./8. Woche für Hufeisenniere, Coecummißbildung, Lungenanomalie und Hydrocephalus.

4. Mechanische Zusammenhänge

Darunter verstehen wir lokale mechanische Einflüsse wie Uterusanomalien, Fruchtwassermangel oder Amnionstränge, die sich auf den Foetus auswirken.

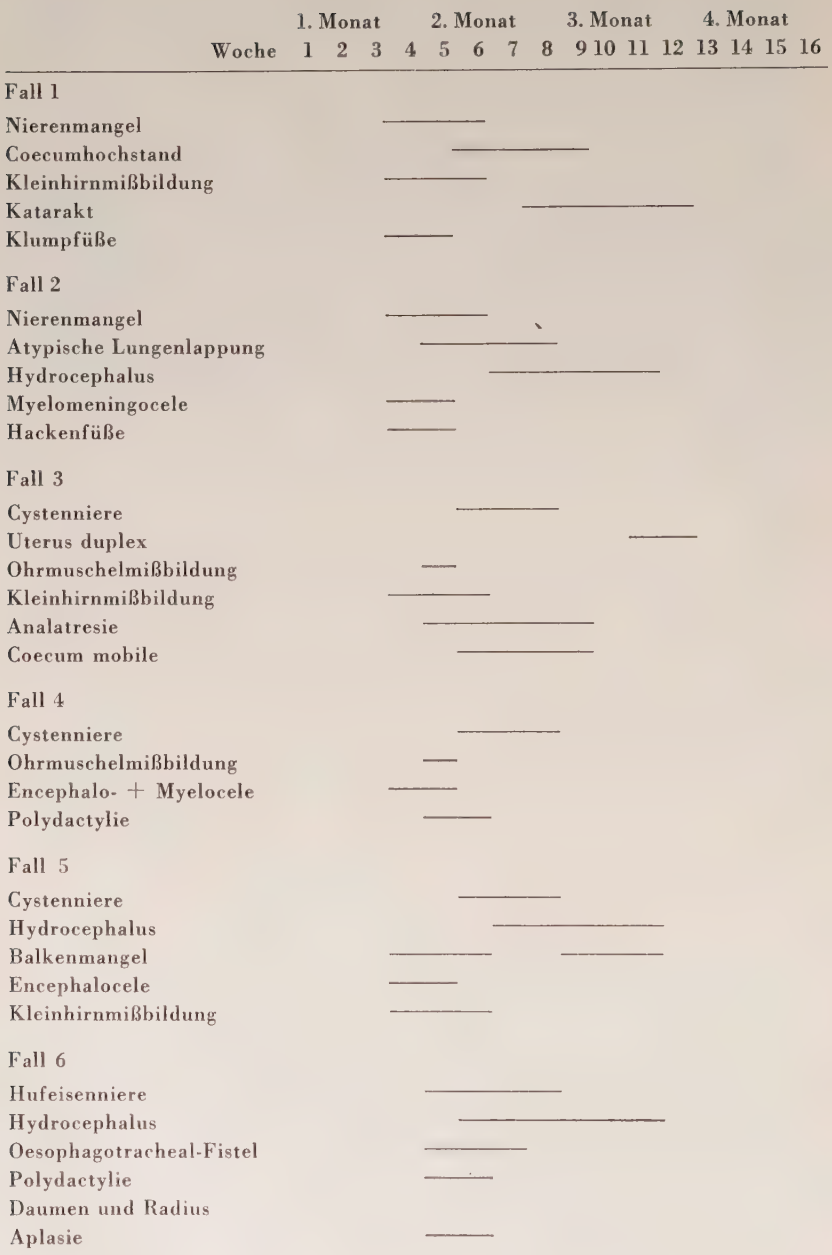
Was unsere Beobachtungen anbetrifft, ließen sich die Klumpfüße dadurch erklären, vorausgesetzt, daß sie nicht durch Knochen-, Bänder- oder Muskelanomalien verursacht wurden. *Bain* und *Scott* wollen alle Symptome des Potter-Syndromes durch eine mehr oder weniger konstant vorkommende Oligohydramnie erklären. Sie bringen die Lungenhypoplasie in Zusammenhang mit dem erhöhten

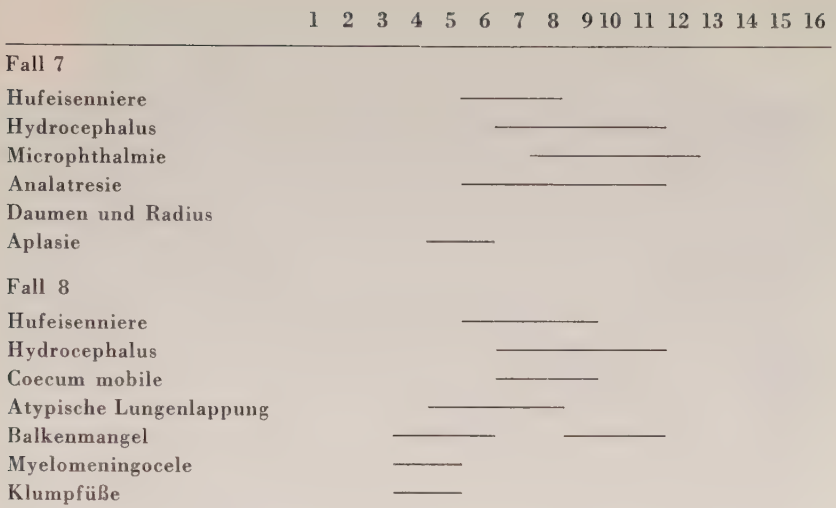
Druck, auch die Gesichtsmißbildungen wurden dadurch erklärt. In den eigenen Fällen liegen keine Anhaltspunkte für das Vorliegen von Oligohydramnie vor.

5. Gegenseitige Induktion

Gewisse Organe sind in ihrer Entwicklung von dem Vorhandensein anderer abhängig. Als bestes Beispiel sei die schon besprochene Nierenentwickung nochmals erwähnt: die Niere differenziert sich nur, wenn ein Wolff'scher Gang vorhanden ist, und aus diesem ein Ureter sproßt. Aus diesem Grund kombinieren sich dann Nierenmangel, Uretermangel, und Fehlen des Ductus deferens und des Nebenhodens.

Tabelle 3


1. Monat
2. Monat
3. Monat
4. Monat
Woche 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
Fall 1
Nierenmangel
Coecumhochstand
Kleinhirnmißbildung
Katarakt
Klumpfüße
Fall 2
Nierenmangel
Atypische Lungenlappung
Hydrocephalus
Myelomeningocele
Hackenfüße
Fall 3
Cystenniere
Uterus duplex
Ohrmuschelmißbildung
Kleinhirnmißbildung
Analatresie
Coecum mobile
Fall 4
Cystenniere
Ohrmuschelmißbildung
Encephalo- + Myelocele
Polydactylie
Fall 5
Cystenniere
Hydrocephalus
Balkenmangel
Encephalocele
Kleinhirnmißbildung
Fall 6
Hufeisenniere
Hydrocephalus
Oesophagotracheal-Fistel
Polydactylie
Daumen und Radius
Aplasie



ZUSAMMENFASSUNG

Acht Beobachtungen von Nierenmißbildungen wurden untersucht in bezug auf ihre Verbindung mit anderen Organfehlbildungen. Es ergibt sich eine Häufung von Mißbildungen der Nieren mit solchen des Nervensystems, des Skelettsystems, der Lungen und des Verdauungsapparates.

Beziehungen zu bekannten Syndromen wurden festgestellt, so zu dem Potter-Syndrom und zu der Dysencephalia splanchnocystica von Gruber.

Es stellt sich heraus, daß die beobachteten Fehlentwicklungen in den drei ersten Schwangerschaftsmonaten entstehen. In einer Zeitspanne von drei Wochen, der 5., 6. und 7. Woche, sind vierzehn von den sechzehn beschriebenen Mißbildungen entstanden.

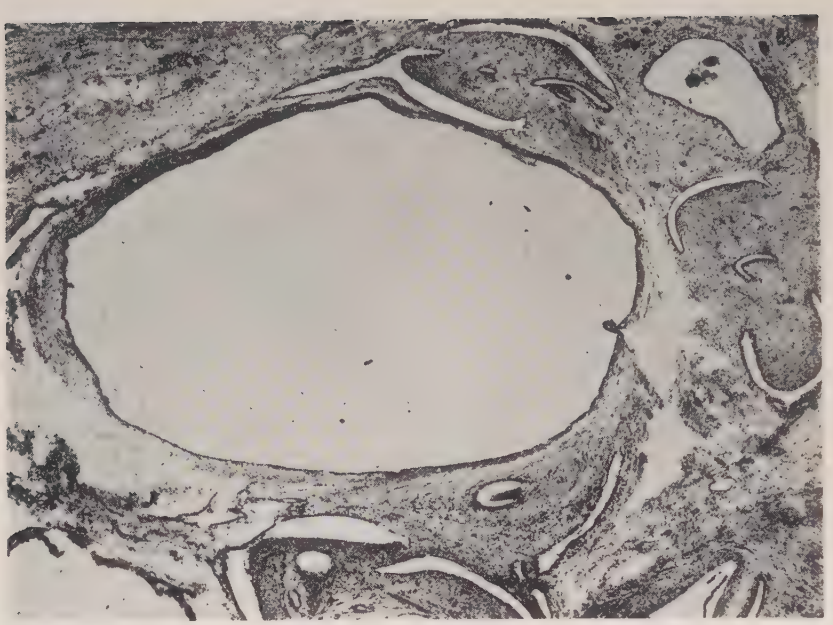


Abbildung 1

Kongenitale Cystenniere. Cysten von kubischem, zum Teil sehr niedrigen Epithel ausgekleidet. Fall 4. SN 2010/62 Vergr. 1:27

Abbildung 2

Agenesie der linken Niere und des Ureters. Hypoplasie des linken Ovarium. SN 180/60. Fall 2. Zeichnung

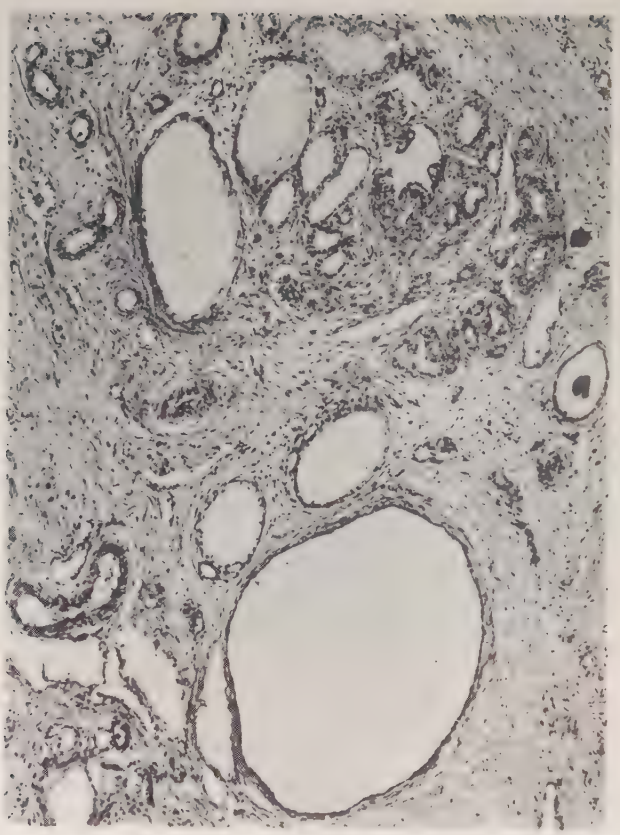


Abbildung 3

Cystenniere. Rudimentäre Entwicklung von Nephronen. Starke Ausbildung von Fasergewebe. Fall 3. SN 1486/66 Vergr. 1:75

LITERATUR

Adrian C. und *A. V. Lichtenberg:* Die klinische Bedeutung der Mißbildungen der Niere, des Nierenbeckens und des Harnleiters. Z. urol. Chir. 1: 183, 1913.

Ashley D. J. B. and *F. K. Mostofi:* Renal agenesis and dysgenesis. J. Urol. 83: 211, 1960.

Bain A. D. and *J. S. Scott:* Renal agenesis and severe urinary tract dysplasia. Brit. Med. J. Vol. 1, 1960.

Benda C. E.: Dysraphic states. J. Neuropath. exp. Neurol. 18: 56, 1959.

Benninghoff A. und *K. Goerttler:* Lehrbuch der Anatomie des Menschen, Vol. II und III (München/Berlin 1960).

Blackwood W., W. H. McMenemey, A. Meyer, R. M. Norman and D. S. Russell: Greenfiedls Neuropathology (London 1963).

Boyden E. A.: Congenital absence of the kidney. Anat. Rec. 52: 325, 1932.

Braun O. und *H. Gross:* Zur Kenntnis der eigenartigen, mit Nierenfehlbildungen kombinierten Gesichtsveränderungen. Virchow's Archiv 329: 433, 1956.

Braun O., H. Gross und *E. Kaltenbäck:* Familiäre Balkenhypoplasie bei Dysplasia renofacialis. Zb. allg. Path. path. Anat. 99: 587, 1959.

Cameron A. H.: Malformations of the neurospinal axis, urogenital tract and foregut in spina bifida, attributable to disturbances of the blastopore. J. Path. Bact. 73: 213, 1957.

Clathworthy H. W., Jr., and *R. G. Anderson:* Development and growth of the human embryo and fetus. Am. J. Dis. Child. 67: 167, 1944.

Dalgaard O.: Bilateral polycystic disease of the kidney. Acta med. scand. Suppl. 328, 1957.

Davidson W. M. and *G. I. Ross:* Bilateral absence of the kidney and related congenital anomalies. J. Path. Bact. 68: 459, 1954.

Dieckmann H.: Nierenhypoplasie und Atresia urethrae mit Berücksichtigung einiger anderer Mißbildungen. Virchow's Archiv 241: 401, 1923.

Dunger R.: Zur Lehre der Cystenniere. Beitr. Anat. 35: 445, 1904.

Esbach H.: Paidopathologie (Stuttgart, 1961).

Gruber G. B.: Dysencephalia splanchnocystica. Beitr. Path. Anat. 93: 459, 1934.

Gruenwald P.: Mechanismus of abnormal development. Arch. Path. 44: 398, 1947.

Gussmano G.: Contributo allo studio della cosidetta dysencephalia splanchnocystica di Gruber-Giordano. Patologica Genova 45: 1953.

Hilson D.: Malformations of ears as sign of malformation of genitourinary tract. Brit. Med. J. Vol. 2, 1957.

Ingalls T. H. and *R. A. Prindle:* Oesophageal atresia with tracheooesophageal fistula . New Engl. J. Med. 240: 987, 1949.

Kaufmann E. und *M. Staemmler:* Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Vol. II/1 (Berlin 1957).

Kempf F.: Persistenz der Vorniere oder des nephrogenen Zwischenblastems mit Hamartie im linken Nierenlager. Z. Urol. 45: 36, 1952.

Kempf F.: Die Nierenaplasie mit Berücksichtigung der Hypoplasie und die Deutung gleichzeitiger cystischer Hamartien im Nierenlager. Virchow's Archiv 328: 182, 1956.

Kirschbaum W. R.: Agenesis of the corpus callosum and associated malformations. J. Neuropath. exp. Neurol. 6: 78, 1947.

Luyken: Ein Fall kombinierter Mißbildung. Inaug.-Diss. Kiel 1903, cit. *Schilling F.*

Macht A. H.: Bilateral renal agenesis. Am. J. Dis. Child. 80: 297, 1950.

Madisson H.: Über das Fehlen beider Nieren (Aplasia renum bilateralis). Zbl. allg. Path. path. Anat. 60: 1, 1934, cit. *Macht A. H.*

Marburg O.: So-called agenesis of the corpus callosum. Arch. Neurol. 61: 297. 1949.

Morison J. E.: Foetal and neonatal Pathology (London 1952).

Naiman J. and *F. L. Frazer:* Agenesis of the corpus callosum. Arch. Neurol. 74: 182, 1955.

Osathanondh V. and *E. L. Potter:* Development of human kidney as shown by microdissection. Arch. Path. 76: 271, 1963.

Osathanondh V. and *E. L. Potter:* Pathogenesis of polycystic kidneys. Arch. Path. 77: 459, 1964.

Ostertag B.: Nierendysplasien bei den dysraphischen Äquivalenten in Hirn und Rückenmark. Z. Urol. 47: 339, 1954.

Patten B. M.: Embryological stages in the establishing of myeloschisis with spina bifida. Am. J. Anat. 93: 365, 1953.

Potter E. L.: Facial charakteristics of infants with bilateral renal agenesis. Am. J. Obst. Gyn. 51: 885, 1946.

Potter E. L.: Bilateral renal agenesis. J. Pediatrics 29: 68, 1946.

Potter E. L.: Bilateral absence of ureters and kidneys. Obstet. and Gyn. 25: 3, 1965.

Rainer A.: Zur Frage der Arenie. Beitr. path. Anat. 87: 437, 1931.

Roberts J. B. M.: Congenital anomalies of the urinary tract and their association with spina bifida. Brit. J. Urol. 33: 2, 1961.

Russell D. S.: Observation on the pathology of hydrocephalus. Med. Res. Council, Spec. Rep. Series No 265.

Schadé J. P. and *D. Ford:* Basic Neurology (London 1965).

Schilling F.: Ein Fall von hochgradiger Hypoplasie der Nierenanlage eines Neugeborenen, verbunden mit anderen Mißbildungen. Virchow's Archiv 232: 176, 1921.

Stark D.: Embryologie (Stuttgart 1955).

Stowens D.: Pediatric Pathology, Second Edit. (Baltimore 1966).

Streeter G. L.: Developmental horizons on human embryos. Contr. to Embryol. 30: 1942, Publ. of Carnegie Inst. No 541.

Streeter G. L.: id. Contr. to Embryol. 31: 1945, Publ. of Carnegie Inst. No 557.

Streeter G. L.: id. Contr. to Embryol. 32: 1948, Publ. of Carnegie Inst. No 575.

Sylvester P. E. and *D. R. Hughes:* Congenital absence of both kidneys. Brit. Med. J. Vol. 1, 1954.

Werthemann A.: Die Entwicklungsstörungen der Extremitäten, in *Henke, Lubarsch* und *Rössle.* Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Vol. IX/6 (Berlin/Göttingen/Heidelberg 1952).

Willis R. A.: Borderland of Embryologie and Pathology, Second Edit. (London 1962).

Ziegler E.: Bösartige, familiäre, frühinfantile Krampfkrankheit, teilweise verbunden mit familiärer Balkenaplasie. Helvet. Paediatr. Acta 13: 169, 1958, cit. *Braun O., Gross H.* und *E. Kaltenbäck.*

Zondek H. and *T. Zondek:* Horseshoekidney and associated congenital malformations. Urol. int. Basel 18: 347, 1964.